

Os possíveis papéis da S100B na esquizofrenia

Potential roles of S100B in schizophrenia

JOHANN STEINER^{1,2}, HANS-GERT BERNSTEIN¹, BERNHARD BOGERTS¹, CARLOS-ALBERTO GONÇALVES³

¹ Departamento de Psiquiatria, Universidade de Magdeburg, Magdeburg, Germany.

² Pembroke College, Universidade de Cambridge, Cambridge, UK.

³ Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

Recebido: 23/9/2012 – **Aceito:** 7/11/2012

Resumo

Contexto: Evidências científicas do aumento da concentração da proteína S100B no sangue de pacientes esquizofrênicos são muito consistentes. No passado essa informação era principalmente considerada como reflexo da disfunção astrogliar ou da barreira hematoencefálica. **Métodos:** Pesquisa de publicações no PubMed até o dia 15 de junho de 2011 visando estabelecer potenciais ligações entre a proteína S100B e as hipóteses correntes da esquizofrenia. **Resultados:** A S100B está potencialmente associada com as hipóteses dopaminérgica e glutamatérgica. O aumento da expressão de S100B tem sido detectado em astrócitos corticais em casos de esquizofrenia paranoide, enquanto se observa uma redução da expressão em oligodendrócitos na esquizofrenia residual, dando suporte à hipótese glial. Recentemente, a hipótese da neuroinflamação da esquizofrenia tem recebido atenção crescente. Nesse sentido, a S100B pode funcionar como uma citocina secretada por células gliais, linfócitos CD8+ e células NK, levando à ativação de monócitos e microglia. Além disso, a S100B apresenta propriedades do tipo adipocina e pode estar desregulada na esquizofrenia, devido a distúrbios da sinalização de insulina, levando ao aumento da liberação de S100B e ácidos graxos do tecido adiposo. **Conclusão:** A expressão de S100B em diferentes tipos celulares está envolvida em muitos processos regulatórios. Atualmente, não pode ser respondido qual mecanismo relacionado à esquizofrenia é o mais importante.

Steiner J, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2013;40(1):35-40

Palavras-chave: Esquizofrenia, astrócito, oligodendrócito, glia, neurópilo, neurodegeneração, dopamina, glutamato, barreira hematoencefálica, linfócito, célula NK, adipócito, glicose, insulina.

Abstract

Background: Scientific evidence for increased S100B concentrations in the peripheral blood of acutely ill schizophrenia patients is consistent. In the past, this finding was mainly considered to reflect astrogliar or blood-brain barrier dysfunction. **Methods:** Using Entrez, PubMed was searched for articles published on or before June 15, 2011, including electronic early release publications, in order to determine other potential links between S100B and current hypotheses for schizophrenia. **Results:** S100B is potentially associated with the dopamine and glutamate hypotheses. Supporting the glial hypothesis, an increased expression of S100B has been detected in cortical astrocytes of paranoid schizophrenia cases, while decreased oligodendrocytic expression has been observed in residual schizophrenia. Recently, the neuroinflammation hypothesis of schizophrenia has gained attention. S100B may act as a cytokine after secretion from glial cells, CD8+ lymphocytes and NK cells, activating monocytes and microglial cells. Moreover, S100B exhibits adipokine-like properties and may be dysregulated in schizophrenia due to disturbances in insulin signaling, leading to the increased release of S100B and free fatty acids from adipose tissue. **Discussion:** Dysregulation of pathways related to S100B appears to play a role in schizophrenia. However, S100B is expressed in different cell types and is involved in many regulatory processes. Currently, “the most important” mechanism related to schizophrenia cannot be determined.

Steiner J, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2013;40(1):35-40

Keywords: Schizophrenia, astrocyte, oligodendrocyte, glia, neuropil, neurodegeneration, dopamine, glutamate, blood-brain barrier, lymphocyte, NK-cell, adipocyte, glucose, insulin.

S100B, um membro da família S100/calmodulina/troponina de proteínas

Proteínas S100 pertencem a uma família multigênica de pequenas proteínas (~ 10 kDa) incluindo calmodulina e troponina, as quais são caracterizadas por dois sítios ligantes de cálcio com conformação hélice-alça-hélice (domínio do tipo *EF-hand*). O nome deriva do fato que essas proteínas são solúveis em 100% de sulfato de amônio em pH neutro¹. Atualmente, pelo menos 25 membros dessa família foram identificados, os quais são expressos exclusivamente em vertebrados. Desses, 21 membros (S100A1-S100A18, trico-hialina, filagrina e repentina) têm genes agrupados no *locus* cromossomal 1q21, enquanto outras proteínas estão nos *loci* 4p16 (S100P), 5q14 (S100Z), 21q22 (S100B) e Xp22 (S100G)^{2,3}. Essas proteínas são sensíveis aos níveis de Ca²⁺ e interagem com proteínas-alvo, modulando, portanto, suas atividades. Deve ser mencionado que a afinidade por Ca²⁺ dessas

proteínas é mais baixa que a afinidade observada na calmodulina, uma proteína ubíqua sensora de Ca²⁺⁴.

A S100B foi o primeiro membro da família S100B a ser identificado (anteriormente conhecida como S100 ou S-100). Ela consiste predominantemente de S100 homodímeros $\beta\beta$, mas a formação de heterodímeros entre a subunidade β e a S100 $\alpha 1$ tem sido observada *in vitro*⁵. A proteína é abundante nas células astrogliais e oligodendrogliais, sendo, portanto, considerada um marcador proteico glial⁶⁻⁸. O epêndima, plexo coroide e certas populações neuronais também parecem expressar a S100B⁶. Devido à alta expressão no tecido encefálico, a maioria dos estudos relacionando neurodegeneração e proteínas S100 tem focado em particular a S100B. A S100B interage com um grande número de proteínas intracelulares associadas ao desenvolvimento, tais como a GAP-43 (do inglês, *growth-associated protein 43*), o domínio regulatório da proteína cinase C (PKC), o fator antiapoptótico Bcl-2 e a proteína p53, supressora de tumores⁹. Além

disso, a proteína S100B, que tem sido relacionada na regulação de processos intracelulares, também é secretada e exerce atividades do tipo citocina, mediando interações entre células gliais e neurônios. Esses efeitos são induzidos, em parte, pelas interações da S100B com o RAGE (do inglês, *receptor for advanced glycation end products*). O receptor para produtos terminais de glicação avançada é do tipo multiligante e tem sido implicado na transdução de estímulos inflamatórios e de vários fatores neurotróficos e neurotóxicos¹⁰.

Observações relacionadas à proteína S100B em pacientes esquizofrênicos

Recentemente, tem sido sugerido que a S100B exerce papel na patogênese da esquizofrenia. Isso pode ser exemplificado nos seguintes estudos¹¹⁻¹³:

Estudos genéticos e de medidas séricas

Tem sido proposta a suscetibilidade do gene da S100B para o transtorno bipolar com psicose, esquizofrenia e disfunção cognitiva¹⁴⁻¹⁶. Vários estudos têm mostrado elevações séricas da S100B na esquizofrenia^{11,17-19}, sumarizados numa recente metanálise de 13 estudos envolvendo 420 pacientes e 393 indivíduos controle⁷. A S100B sérica atinge altos níveis em pacientes esquizofrênicos comparativamente aos controles (média \pm DP: 2,02 \pm 1,78), confirmados em estudos envolvendo apenas pacientes não medicados (média \pm DP: 1,94 \pm 1,33; n = 7). Além disso, elevações da S100B são parcialmente correlacionadas com exacerbações agudas e a severidade dos sintomas negativos^{11,18,20-22}.

Estudos com medidas no liquor

Em 2004, Rothermundt *et al.* encontraram níveis aumentados de S100B no liquor de pacientes esquizofrênicos durante episódios psicóticos agudos, quando comparados aos controles¹⁷. Concentrações séricas, medidas concomitantemente, estavam aumentadas e correlacionadas às concentrações no liquor. Esse achado corrobora um estudo de Steiner *et al.* que reporta um aumento de S100B no soro e no liquor no primeiro episódio da doença em pacientes esquizofrênicos, sem nenhuma outra diferença na concentração da proteína glial fibrilar ácida (GFAP), na proteína mielinica básica (MPB) ou na enolase específica de neurônios (NSE). Esses achados foram interpretados como um indício do aumento na secreção ativa de S100B em células gliais²³.

Estudos *post-mortem* e de espectroscopia por ressonância magnética

É sugerido que elevações da S100B sérica e líquórica de pacientes esquizofrênicos indicam ativação de astrócitos ou perda de oligodendrócitos^{11,17,18,24}. Num recente estudo estereológico *post-mortem*, foi reportada uma maior densidade de células positivas para S100B, identificadas principalmente como astrócitos nas regiões corticais cerebrais de pacientes com esquizofrenia paranoide. Além disso, houve uma perda de células positivas para S100B, identificadas primariamente como oligodendrócitos, nas regiões adjacentes de substância branca, em pacientes com esquizofrenia residual²⁵. Esses achados foram mais pronunciados no córtex pré-frontal dorsolateral e na substância branca adjacente. Além disso, pacientes com aumento nas concentrações de S100B mostraram, por espectroscopia de ressonância magnética *in vivo*, um aumento nos níveis de mio-inositol, um suposto marcador de gliose²⁶.

Possíveis conexões entre a proteína S100B e a patogênese da esquizofrenia

Estudos prévios têm sugerido várias hipóteses de como a S100B poderia estar relacionada com a fisiopatologia da esquizofrenia (Tabela 1).

Tabela 1. Possíveis conexões entre as alterações na S100B e as hipóteses para patogênese da esquizofrenia

Hipótese da dopamina	Ligação da S100B à terceira alça citoplasmática do receptor D2 \rightarrow aumento da transdução de sinal [experimentos em cultura de células e ensaios de ligação ²⁹]
Hipótese do glutamato	A S100B aumenta a captação do glutamato em astrócitos \rightarrow redução da concentração de glutamato na sinapse; glutamato inibe a liberação astrogliar de S100B [experimentos em cultura de células ^{33,34}]
Hipótese neurodegenerativa	Concentrações elevadas de S100B \rightarrow apoptose neuronal [experimentos em cultura de células ³⁸]
Hipótese glial	Aumento da expressão e liberação de S100B na esquizofrenia paranoide \rightarrow ativação astrogliar [tecido cerebral humano <i>post-mortem</i> ²⁵ ; liquor nos episódios agudos em casos de esquizofrenia paranoide ²³] Perda de oligodendrócitos que expressam S100B nos casos de esquizofrenia residual \rightarrow perda da integridade de mielina e degeneração de oligodendrócitos [tecido cerebral humano <i>post-mortem</i> ²⁵]
Hipótese de redução do neurópilo	Concentrações elevadas de S100B \rightarrow rarefação de dendritos e sinapses [camundongos transgênicos superexpressando S100B ⁴⁰ ; experimentos em cultura de células ³⁸]
Hipótese neuroinflamatória	A S100B ativa ciclo-oxigenase (COX-2) e a expressão da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) em células microgliais [experimentos em cultura de células ^{51,52}] Células T CD8+ e NK humanas expressam e secretam S100B sob estimulação [citometria de fluxo e experimentos em cultura de células ⁵³] A S100B é um marcador potencial da disfunção da barreira hematoencefálica [experimentos em modelos animais e MRI com ruptura osmótica da barreira hematoencefálica ⁵⁰]
Hipótese da alteração do metabolismo da glicose	A S100B pode aumentar o fluxo energético por ativar a glicólise (aldolase da frutose-1,6-bisfosfato) e glicogenólise (fosfoglicomutase) [ensaios de ligação ^{71,72}] Associação entre aumento sérico da S100B e a resistência à insulina [análise sérica em pacientes esquizofrênicos ⁶⁴], liberação de S100B no tecido adiposo regulada no jejum e por insulina e adrenalina [experimentos em animais e cultura de células ^{60,62,80,81}] Deficiência encefálica do aporte de glicose \rightarrow aumento da liberação de S100B por astrócitos e oligodendrócitos/aporte suprafisiológico de glicose \rightarrow redução da expressão e secreção de S100B em astrócitos [experimentos em cultura de células ^{8,67,68}]

A hipótese da dopamina foi estabelecida primeiramente. É proposto que a hiperatividade da neurotransmissão dopaminérgica é responsável pela doença²⁷. Isso é baseado na observação do efeito psicótico das drogas estimulantes das vias dopaminérgicas, tais como anfetaminas e cocaína, e na eficácia terapêutica de bloqueadores de receptores D2 sobre sintomas psicóticos de pacientes esquizofrênicos. Depois disso, a hipótese foi modificada para explicar mais adequadamente os sintomas negativos. Hoje é a hipótese predominante e considera a doença como decorrente de um desbalanço na transmissão dopaminérgica em função da hiperatividade das projeções subcorticais mesolímbicas (resultando em uma hiperestimulação límbica D2 e sintomas positivos) e da hipoatividade das projeções dopaminérgicas mesocorticais para o córtex pré-frontal (resultando na hipoestimulação cortical D1, sintomas negativos e prejuízo cognitivo)²⁸. É interessante mencionar que estudos recentes em cultura de células e ensaio com ligantes, realizados por Liu *et al.*²⁹, mostraram que a S100B pode aumentar a neurotransmissão dopaminérgica por

se ligar à terceira alça citoplasmática do receptor D2. Portanto, um aumento da expressão da S100B pode estar diretamente relacionado à hipótese da dopamina na esquizofrenia. Assim, estudos futuros em modelos animais de psicose são necessários para esclarecer se esse mecanismo contribui para hiperatividade dopaminérgica nas regiões límbicas, como observado na esquizofrenia.

A hipótese do glutamato é a segunda hipótese mais frequente envolvendo neurotransmissão para explicar a esquizofrenia. Ela postula o envolvimento do receptor glutamatérgico do tipo NMDA (N-metil-D-Aspartato). O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central. Aproximadamente, metade dos neurônios centrais, incluindo todos os neurônios que se projetam a partir do córtex cerebral, usa o glutamato como neurotransmissor. Os receptores para glutamato são classificados em duas amplas categorias: ionotrópicos e metabotrópicos. Os receptores glutamatérgicos ionotrópicos, os quais incluem NMDA, cainato e AMPA, iniciam uma despolarização rápida por permitirem a entrada de sódio e cálcio nos neurônios através de canais formados nesses mesmos receptores. Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos modulam a neurotransmissão por ativação de proteínas G acopladas aos mecanismos de transdução sináptica. A ideia da anormalidade glutamatérgica na esquizofrenia foi primeiramente proposta por Kim *et al.*, em 1980³⁰, com base na observação de baixos níveis de glutamato no líquor de pacientes com esquizofrenia. A pesquisa em modelos de psicose mostra que a administração de antagonistas do NMDA, tais como fenciclidina e cetamina, produz em indivíduos saudáveis sintomas similares (positivos, negativos e prejuízo cognitivo) aos observados em pacientes com esquizofrenia, bem como exacerba os sintomas preexistentes em pacientes esquizofrênicos³¹.

É importante mencionar que os sistemas glutamatérgico e dopaminérgico estão estrutural e funcionalmente conectados. Por exemplo, a ativação de neurônios dopaminérgicos é dependente da ativação de receptores NMDA nesses neurônios³². Astrócitos podem interferir na transmissão glutamatérgica nas regiões corticais, porque eles são parte integral da chamada sinapse tripartite. A sinapse tripartite envolve terminais pré e pós-sinápticos de dois neurônios e um astrócito vizinho, que atua tanto na captação de glutamato da fenda sináptica quanto na sua reciclagem à glutamina, que, por sua vez, é enviada de volta ao neurônio pré-sináptico para síntese do glutamato. É interessante mencionar que estudos em cultura de astrócitos mostram que a S100B aumenta a captação de glutamato³³. Portanto, a S100B poderia melhorar a reciclagem do glutamato na esquizofrenia. Contrariamente, outro estudo mostrou que o glutamato inibe a liberação de S100B em astrócitos³⁴. Ou seja, um aumento na liberação de S100B dos astrócitos poderia desencadear esquizofrenia devido à reduzida disponibilidade de glutamato, como um mecanismo contrarregulatório.

De acordo com o conceito histórico da demência precoce de Emil Kraepelin³⁵, cerca de 60% de todos os pacientes com esquizofrenia exibem um declínio cognitivo e sintomas residuais durante o curso de longo prazo da doença. Portanto, a hipótese neurodegenerativa tem sido proposta e embasada em estudos de imagem por ressonância magnética, indicando que achados característicos, como a dilatação ventricular e a perda da substância cinzenta, tenham um componente progressivo^{36,37}. Cabe mencionar que concentrações micromolares de S100B podem induzir morte neuronal em cultura, sugerindo que a S100B poderia estar envolvida em tal processo degenerativo³⁸. Entretanto, essa ideia é questionável, já que as concentrações testadas em cultura foram muito elevadas. A sutil (mas bem documentada) redução de volume observada, especialmente no córtex associativo (pré-frontal, temporal, parietal) e estruturas límbicas (hipocampo e giro para-hipocampal), em pacientes esquizofrênicos não é acompanhada pela perda de neurônios³⁹. Isso coloca em questão se elementos de conexão entre neurônios (i.e., axônios, dendritos, sinapses) e células gliais têm sido o principal foco da histopatologia. De acordo com a hipótese de redução do neurônio para esquizofrenia, Whitaker-Azmitia *et al.*⁴⁰ observaram uma perda significativa de dendritos e sinapses em camundongos transgênicos superexpressando S100B. A hipótese glial da esquizofrenia é baseada em achados de expressão

anormal de vários genes relacionados a astrócitos e oligodendrócitos, bem como na redução do número de oligodendrócitos, que poderiam explicar as anormalidades na substância branca e as alterações de conectividade intra e inter-hemisférica que frequentemente são descritas na esquizofrenia^{39,41-43}. Mudanças na S100B estão provavelmente relacionadas à hipótese glial, considerando que há evidências histológicas de expressão aumentada em astrócitos corticais de pacientes com esquizofrenia paranoide^{23,25}. Notadamente, S100B é encontrada em oligodendrócitos imaturos e parcialmente colocalizada nas camadas de mielina⁶. Casos de esquizofrenia residual mostram uma perda de oligodendrócitos imunopositivos para S100B nas regiões de substância branca adjacentes aos córtices cingulado anterior, pré-frontal dorsolateral, orbitofrontal e temporal superior²⁵. Esse achado pode ser interpretado como outra indicação de disfunção nos oligodendrócitos nos casos de esquizofrenia com sintomas proeminentes de déficit.

São crescentes as evidências de um componente imunológico em um subgrupo de pacientes esquizofrênicos. As alterações no padrão de expressão de citocinas⁴⁴, tais como níveis sanguíneos periféricos aumentados do antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1RA), receptor solúvel para interleucina-2 (sIL-2R) e interleucina-6 (IL-6), bem como o desvio da imunidade celular de T para B⁴⁵, têm sido observadas. Além disso, a suscetibilidade de vários genes para esquizofrenia relacionados ao sistema imunológico é identificada na região cromossômica do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) 6p1.3-22.1⁴⁶. A hipótese neuroinflamatória da esquizofrenia é apoiada em estudos *post-mortem* e por PET, os quais sugerem ativação microglial durante as fases da doença⁴⁷⁻⁴⁹. Permanece incerto se o recrutamento de monócitos circulantes contribui para a densidade microglial. Portanto, seria interessante investigar mais a função da barreira hematoencefálica. Estudos clínicos e em modelos animais têm mostrado que os níveis sanguíneos periféricos da S100B aumentam com a ruptura da barreira hematoencefálica por choque osmótico⁵⁰. Entretanto, a S100B sérica provavelmente não é suficientemente específica para avaliar a integridade da barreira hematoencefálica, considerando que outros tecidos extracerebrais expressam a proteína, incluindo adipócitos, condrócitos, células dendríticas, células de Langerhans, cardiomiócitos pós-injúria, células satélites dos gânglios da raiz dorsal e células de Schwann do sistema nervoso periférico⁶. É interessante mencionar que experimentos em culturas de células sugerem que a S100B poderia funcionar na interface de processos imunológicos, distintamente dos caminhos conhecidos mediados por citocinas e quimiocinas. O aumento da liberação de S100B de astrócitos e oligodendrócitos pode contribuir para os processos neuroinflamatórios por aumentar a expressão microglial da ciclooxigenase-2 (COX-2) e da óxido nítrico sintase induzível (iNOS)^{51,52}. Além das células gliais, linfócitos CD8+ e células NK podem também liberar S100B, que então ativa monócitos aumentando a expressão de CD11b e a liberação de CD62L⁵³. Estudos posteriores serão necessários para esclarecer as possíveis conexões supramencionadas entre a S100B e o sistema imunológico na esquizofrenia.

Estudos recentes têm conduzido a novas interpretações dos resultados prévios com S100B, no contexto dos distúrbios do metabolismo da glicose na esquizofrenia⁵⁴. A esquizofrenia é caracterizada por uma taxa de mortalidade 20% maior do que a população em geral. Fatores importantes que contribuem são o risco aumentado para diabetes tipo 2 e a síndrome metabólica (definida pela Associação Americana do Coração – AHA – como a presença de três ou mais dos seguintes componentes: obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, elevada pressão sanguínea, resistência à insulina, estado pró-trombótico ou estado pró-inflamatório). Ganho de peso e alterações na tolerância à glicose são atribuídos principalmente aos efeitos colaterais dos antipsicóticos atípicos, tais como clozapina e olanzapina. Entretanto, o prejuízo no teste de tolerância à glicose é também relatado nos casos de esquizofrenia não medicados e em irmãos não atingidos pela doença, sugerindo anormalidades inerentes ao metabolismo periférico da glicose⁵⁴. Os adipócitos são importantes fontes de S100B, considerando que suas concentrações

no tecido adiposo são similares às encontradas no tecido nervoso⁵⁵⁻⁵⁸. A S100B está intimamente relacionada na regulação do metabolismo energético celular. Um estudo usando microscopia imunoeletrônica sugere que a S100B esteja envolvida na regulação da lipólise⁵⁹. A liberação de S100B pelos adipócitos é reduzida pela insulina e ativada por fatores fisiológicos como estresse (catecolaminas e ACTH) ou jejum⁶⁰⁻⁶². A elevada prevalência de obesidade e síndrome metabólica nos pacientes e seus parentes diretos, o aumento na massa de tecido adiposo ou as mudanças no metabolismo da insulina, tais como resistência à insulina, contribuem majoritariamente para o aumento periférico de S100B observado na esquizofrenia. De fato, um estudo recente mostrou uma estreita correlação entre o índice de massa corporal (BMI) e a proteína ligante de ácido graxo específica de tecido adiposo (A-FABP) com os níveis séricos de S100B em indivíduos hígidos⁶³.

Outro estudo, em pacientes esquizofrênicos na fase crítica da doença, mostrou que os níveis elevados da S100B estavam associados com a obesidade visceral e a resistência à insulina⁶⁴. A sinalização mediada por insulina no sistema nervoso central também parece ser afetada na esquizofrenia^{65,66}, provavelmente causando alterações na captação e utilização da glicose, como indicado por medidas de glicose líquórica elevadas e estudos *in vivo* com flúor-desoxiglicose por tomografia de emissão de pósitrons (FDG-PET) e imagens de ressonância magnética funcional (fMRI)⁵⁴. É interessante notar que a expressão de S100B em astrócitos e oligodendrócitos, bem como a liberação dessas células, são ativadas por privação de glicose e inibidas por níveis suprafisiológicos de glicose^{8,67,68}. Além disso, como nos adipócitos (veja acima), a insulina tem mostrado reduzir a expressão de S100B em culturas de astrócitos e encéfalo de ratos^{69,70}. Considerando que a S100B se liga à aldolase frutose-1-6-bisfosfato e à fosfoglicomutase, ela poderia afetar o balanço energético celular, modulando a glicólise e a glicogenólise^{71,72}.

Influência de antipsicóticos nos níveis de S100B

Medicamentos antipsicóticos e fontes não gliais de S100B podem também afetar as concentrações nos fluidos corporais. Estudos clínicos transversais têm mostrado tanto aumento como redução dos níveis sanguíneos de S100B em pacientes sob medicação antipsicótica⁷³. Rothermundt *et al.*¹⁷ relataram que os pacientes esquizofrênicos, comparados com indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo, tiveram aumentados níveis séricos de S100B, tanto na admissão quanto depois de 12 ou 24 semanas de tratamento com risperidona ou flupentixol. Os níveis séricos de S100B desses pacientes não mudaram entre esses tempos. Steiner *et al.*²² e Ling *et al.*⁷⁴ observaram um maior nível basal em pacientes esquizofrênicos se comparados aos níveis depois de 6 ou 12 semanas de tratamento, sugerindo que a medicação antipsicótica poderia reduzir os níveis de S100B em pacientes esquizofrênicos.

Como revisado recentemente⁵⁴, estudos em cultura de células gliais mostram que antipsicóticos podem afetar a liberação de S100B. Níveis extracelulares aumentados de S100B foram encontrados em culturas astrogliais de C6 tratadas com elevadas doses de risperidona⁷⁵. Diferentemente, o tratamento de células astrogliais C6 e células oligodendrogliais OLN-93 com haloperidol e clozapina, usadas em concentrações consideradas como terapêuticas, reduziram a liberação de S100B⁷³. Outras células que expressam S100B, como adipócitos, ainda não foram investigadas nesse contexto.

Alternativamente, a possível influência de medicamentos antipsicóticos atípicos sobre os níveis de S100B deveria ser considerada por um mecanismo indireto, por meio de mudanças em fatores metabólicos⁵⁴. Dentre a segunda geração de medicamentos antipsicóticos, a clozapina e a olanzapina estão mais associadas com elevado risco de ganho de peso, bem como com mudanças na sensibilidade à insulina e metabolismo lipídico, os quais, por sua vez, aumentam o risco de diabetes e doenças cardiovasculares⁷⁶⁻⁷⁸. No futuro, estudos clínicos bem controlados serão necessários para avaliar a possível interferência desses efeitos metabólicos colaterais sobre os níveis de S100B.

Sumário e conclusão

Evidências científicas do aumento da S100B em pacientes esquizofrênicos são bastante consistentes. O quadro não é claro no que se refere aos subtipos da doença nos estados agudos ou do efeito da medicação antipsicótica, mas pacientes com sintomas negativos persistentes ou síndrome de déficit mostram elevados níveis de S100B. No passado, o aumento dos níveis foi considerado principalmente como reflexo de uma disfunção astrogliar ou da barreira hematoencefálica.

Esta revisão reforça que o aumento da produção e liberação de S100B em células gliais, ativadas ou disfuncionais, pode estar envolvido nas hipóteses neurodegenerativa, glial ou de redução do neurônio. Além disso, a revisão tenta ampliar a perspectiva de como a proteína S100B está possivelmente relacionada com outros conceitos, *e.g.*, as hipóteses de neurotransmissores, tais como dopamina e glutamato. Embasando a hipótese glial, um aumento da expressão de S100B tem sido detectado em astrócitos corticais nos casos de esquizofrenia paranoide, enquanto um decréscimo de oligodendrócitos é observado na esquizofrenia residual. Mais recentemente, a hipótese da neuroinflamação da esquizofrenia vem ganhando atenção. A S100B atua como uma citocina quando liberada de células gliais, linfócitos CD8+ e células NK, ativando monócitos e microglia. Além disso, a S100B exibe propriedades tipo adipocina e pode estar desregulada na esquizofrenia por causa das alterações da sinalização medida por insulina, levando a uma liberação aumentada de S100B de ácidos graxos livres no tecido adiposo. Em suma, a S100B é expressa por diferentes tipos celulares e está envolvida em muitos processos regulatórios. Atualmente, "o mais importante" mecanismo relacionado à esquizofrenia não pode ser determinado.

O conteúdo de S100B não é um biomarcador para diagnóstico diferencial adequado, já que seus níveis estão elevados em muitas desordens neuropsiquiátricas¹³. Aumento nas concentrações séricas de S100B tem sido observado na depressão e no transtorno bipolar⁷. Portanto, a S100B pode ser útil apenas em combinação com outras proteínas e metabólitos, de modo a criar uma assinatura biomarcadora diagnóstica para esquizofrenia⁷⁹.

Agradecimentos

Pembroke College (University of Cambridge, Cambridge, UK), que concedeu a bolsa de visitante a J.S.

Declaração de conflito de interesse

Nenhuma.

Referências

- Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*. 1965;19(6):739-44.
- Marenholz I, Lovering RC, Heizmann CW. An update of the S100 nomenclature. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1763(11):1282-3.
- Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia*. 2008;12(4):198-204.
- Sorci G, Bianchi R, Riuzzi F, Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I, et al. S100B protein, a damage associated molecular pattern protein in the brain and heart, and beyond. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2010;2010. pii: 656481. Epub 2010 Aug 18.
- Isobe T, Ishioka N, Masuda T, Takahashi Y, Ganno S, Okuyama T. A rapid separation of S100 subunits by high performance liquid chromatography: the subunit compositions of S100 proteins. *Biochem Int*. 1983;6(3):419-26.
- Steiner J, Bernstein HG, Biela H, Berndt A, Brisch R, Mawrin C, et al. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neurosci*. 2007;8(2):2(10 pages).
- Schroeter ML, Steiner J. Elevated serum levels of the glial marker protein S100B are not specific for schizophrenia or mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2009;14(3):235-7.
- Steiner J, Bernstein HG, Bogerts B, Gos T, Richter-Landsberg C, Wunderlich MT, et al. S100B is expressed in, and released from, OLN-93 oligodendrocytes: influence of serum and glucose deprivation. *Neuroscience*. 2008;154(2):496-503.

9. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001;33(7):637-68.
10. Donato R. RAGE: a single receptor for several ligands and different cellular responses: the case of certain S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2007;7(8):711-24.
11. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE. NSE is unaltered whereas S100B is elevated in serum of patients with schizophrenia: original research and meta-analysis. *Psych Res.* 2009;167(1-2):66-72.
12. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003;60(6):614-32.
13. Steiner J, Bogerts B, Schroeter ML, Bernstein HG. S100B protein in neurodegenerative disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(3):409-24.
14. Liu J, Shi Y, Tang J, Guo T, Li X, Yang Y, et al. SNPs and haplotypes in the S100B gene reveal association with schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328(1):335-41.
15. Roche S, Cassidy F, Zhao C, Badger J, Claffey E, Mooney L, et al. Candidate gene analysis of 21q22: support for S100B as a susceptibility gene for bipolar affective disorder with psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(8):1094-6.
16. Zhai J, Zhang Q, Cheng L, Chen M, Wang K, Liu Y, et al. Risk variants in the S100B gene, associated with elevated S100B levels, are also associated with visuospatial disability of schizophrenia. *Behav Brain Res.* 2011;217(2):363-8.
17. Rothermundt M, Falkai P, Ponath G, Abel S, Burkle H, Diedrich M, et al. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. *Mol Psychiatry.* 2004;9(10):897-9.
18. Rothermundt M, Missler U, Arolt V, Peters M, Leadbeater J, Wiesmann M, et al. Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Mol Psychiatry.* 2001;6(4):445-9.
19. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U, Eckhoff D, Rothermundt M, Arolt V, et al. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1999;45(11):1508-11.
20. Rothermundt M, Ponath G, Glaser T, Hetzel G, Arolt V. S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(5):1004-11.
21. Zhang XY, Xiu MH, Song C, Chen da C, Wu GY, Haile CN, et al. Increased serum S100B in never-medicated and medicated schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 2010;44(16):1236-40.
22. Steiner J, Walter M, Wunderlich MT, Bernstein HG, Panteli B, Brauner M, et al. A new pathophysiological aspect of S100B in schizophrenia: potential regulation of S100B by its scavenger soluble RAGE. *Biol Psychiatry.* 2009;65:1107-10.
23. Steiner J, Bielau H, Bernstein HG, Bogerts B, Wunderlich MT. Increased cerebrospinal fluid and serum levels of S100B in first-onset schizophrenia are not related to a degenerative release of glial fibrillar acidic protein, myelin basic protein and neurone-specific enolase from glia or neurones. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(11):1284-7.
24. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE. Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. *J Affect Disord.* 2008;111(2-3):271-80.
25. Steiner J, Bernstein HG, Bielau H, Farkas N, Winter J, Dobrowolny H, et al. S100B-immunopositive glia is elevated in paranoid as compared to residual schizophrenia: a morphometric study. *J Psychiatr Res.* 2008;42(10):868-76.
26. Rothermundt M, Ohrmann P, Abel S, Siegmund A, Pedersen A, Ponath G, et al. Glial cell activation in a subgroup of patients with schizophrenia indicated by increased S100B serum concentrations and elevated myo-inositol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(2):361-4.
27. Van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1966;160(2):492-4.
28. Carlsson A, Carlsson ML. A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(1):137-42.
29. Liu Y, Buck DC, Neve KA. Novel interaction of the dopamine D2 receptor and the Ca²⁺ binding protein S100B: role in D2 receptor function. *Mol Pharmacol.* 2008;74(2):371-8.
30. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett.* 1980;20(3):379-82.
31. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(3):199-214.
32. Johnson SW, Seutin V, North RA. Burst firing in dopamine neurons induced by N-methyl-D-aspartate: role of electrogenic sodium pump. *Science.* 1992;258(5082):665-7.
33. Tramontina F, Tramontina AC, Souza DF, Leite MC, Gottfried C, Souza DO, et al. Glutamate uptake is stimulated by extracellular S100B in hippocampal astrocytes. *Cell Mol Neurobiol.* 2006;26(1):81-6.
34. Tramontina F, Leite MC, Gonçalves D, Tramontina AC, Souza DF, Frizzo JK, et al. High glutamate decreases S100B secretion by a mechanism dependent on the glutamate transporter. *Neurochem Res.* 2006;31(6):815-20.
35. Kraepelin E. *Psychiatrie; ein lehrbuch für studierende und aerzte.* 6th ed. Leipzig: J. A. Barth; 1899.
36. Van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry.* 2008;63(1):106-13.
37. DeLisi LE. Regional brain volume change over the life-time course of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1999;33(6):535-41.
38. Van Eldik LJ, Wainwright MS. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor Neurol Neurosci.* 2003;21(3-4):97-108.
39. Bernstein HG, Steiner J, Bogerts B. Glial cells in schizophrenia: pathophysiological significance and possible consequences for therapy. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(7):1059-71.
40. Whitaker-Azmitia PM, Wingate M, Borella A, Gerlai R, Roder J, Azmitia EC. Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S-100 beta show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: implications for Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Brain Res.* 1997;776(1-2):51-60.
41. Schmitt A, Steyskal C, Bernstein HG, Schneider-Axmann T, Parlapani E, Schaeffer EL, et al. Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol.* 2009;117:395-407.
42. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res.* 2004;67(2-3):269-75.
43. Martins-de-Souza D. Proteome and transcriptome analysis suggests oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2010;44(3):149-56.
44. Steiner J, Bogerts B, Sarnyai Z, Walter M, Gos T, Bernstein HG, et al. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood-brain barrier integrity. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(7):482-92.
45. Steiner J, Jacobs R, Panteli B, Brauner M, Schiltz K, Bahn S, et al. Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;260:509-18.
46. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature.* 2009;460(7256):744-7.
47. Steiner J, Bielau H, Brisch R, Danos P, Ullrich O, Mawrin C, et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res.* 2008;42(2):151-7.
48. Steiner J, Mawrin C, Ziegeler A, Bielau H, Ullrich O, Bernstein HG, et al. Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. *Acta Neuropathol.* 2006;112(3):305-16.
49. Doorduyn J, De Vries EF, Willemsen AT, De Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med.* 2009;50(11):1801-7.
50. Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clin Chim Acta.* 2004;342(1-2):1-12.
51. Adami C, Bianchi R, Pula G, Donato R. S100B-stimulated NO production by BV-2 microglia is independent of RAGE transducing activity

- but dependent on RAGE extracellular domain. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1742(1-3):169-77.
52. Bianchi R, Adami C, Giambanco I, Donato R. S100B binding to RAGE in microglia stimulates COX-2 expression. *J Leukoc Biol*. 2007;81(1):108-18.
 53. Steiner J, Marquardt N, Pauls I, Schiltz K, Rahmoune H, Bahn S, et al. Human CD8(+) T cells and NK cells express and secrete S100B upon stimulation. *Brain Behav Immun*. 2011;25(6):1233-41.
 54. Steiner J, Myint AM, Schiltz K, Westphal S, Bernstein HG, Walter M, et al. S100B serum levels in schizophrenia are presumably related to visceral obesity and insulin resistance. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2010;Article ID 480707:11 pages.
 55. Leite MC, Galland F, Brolese G, Guerra MC, Bortolotto JW, Freitas R, et al. A simple, sensitive and widely applicable ELISA for S100B: methodological features of the measurement of this glial protein. *J Neurosci Methods*. 2008;169(1):93-9.
 56. Michetti F, Dell'Anna E, Tiberio G, Cocchia D. Immunochemical and immunocytochemical study of S-100 protein in rat adipocytes. *Brain Res*. 1983;262(2):352-6.
 57. Zimmer DB, Song W, Zimmer WE. Isolation of a rat S100 alpha cDNA and distribution of its mRNA in rat tissues. *Brain Res Bull*. 1991;27(2):157-62.
 58. Hidaka H, Endo T, Kawamoto S, Yamada E, Umekawa H, Tanabe K, et al. Purification and characterization of adipose tissue S-100b protein. *J Biol Chem*. 1983;258(4):2705-9.
 59. Haimoto H, Kato K, Suzuki F, Nagura H. The ultrastructural changes of S-100 protein localization during lipolysis in adipocytes: an immunoelectron-microscopic study. *Am J Pathol*. 1985;121(2):185-91.
 60. Netto CB, Conte S, Leite MC, Pires C, Martins TL, Vidal P, et al. Serum S100B protein is increased in fasting rats. *Arch Med Res*. 2006;37(5):683-6.
 61. Scaccianoce S, Del Bianco P, Pannitteri G, Passarelli F. Relationship between stress and circulating levels of S100B protein. *Brain Res*. 2004;1004(1-2):208-11.
 62. Suzuki F, Kato K. Inhibition of adipose S-100 protein release by insulin. *Biochim Biophys Acta*. 1985;845(2):311-6.
 63. Steiner J, Schiltz K, Walter M, Wunderlich MT, Keilhoff G, Brisch R, et al. S100B serum levels are closely correlated with body mass index: an important caveat in neuropsychiatric research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;[doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.012].
 64. Steiner J, Walter M, Guest PC, Myint AM, Schiltz K, Panteli B, et al. Elevated S100B levels in schizophrenia are associated with insulin resistance. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):3-4.
 65. Zhao Z, Ksiezak-Reding H, Riggio S, Haroutunian V, Pasinetti GM. Insulin receptor deficits in schizophrenia and in cellular and animal models of insulin receptor dysfunction. *Schizophr Res*. 2006;84(1):1-14.
 66. Bernstein HG, Ernst T, Lendeckel U, Bukowska A, Ansorge S, Stauch R, et al. Reduced neuronal expression of insulin-degrading enzyme in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with haloperidol-treated, chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2009 (online).
 67. Gerlach R, Demel G, König HG, Gross U, Prehn JH, Raabe A, et al. Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress. *Neuroscience*. 2006;141(4):1697-701.
 68. Nardin P, Tramontina F, Leite MC, Tramontina AC, Quincozes-Santos A, De Almeida LM, et al. S100B content and secretion decrease in astrocytes cultured in high-glucose medium. *Neurochem Int*. 2007;50(5):774-82.
 69. Zimmer DB, Chessher J, Wilson GL, Zimmer WE. S100A1 and S100B expression and target proteins in type I diabetes. *Endocrinology*. 1997;138(12):5176-83.
 70. Lebed YV, Orlovsky MA, Nikonenko AG, Ushakova GA, Skibo GG. Early reaction of astroglial cells in rat hippocampus to streptozotocin-induced diabetes. *Neurosci Lett*. 2008;444(2):181-5.
 71. Landar A, Caddell G, Chessher J, Zimmer DB. Identification of an S100A1/S100B target protein: phosphoglucosyltransferase. *Cell Calcium*. 1996;20(3):279-85.
 72. Zimmer DB, Van Eldik LJ. Identification of a molecular target for the calcium-modulated protein S100. Fructose-1,6-bisphosphate aldolase. *J Biol Chem*. 1986;261(24):11424-8.
 73. Steiner J, Schroeter ML, Schiltz K, Bernstein HG, Müller UJ, Richter-Landsberg C, et al. Haloperidol and clozapine decrease S100B release from glial cells. *Neuroscience*. 2010;167(4):1025-31.
 74. Ling SH, Tang YL, Jiang F, Wiste A, Guo SS, Weng YZ, et al. Plasma S-100B protein in Chinese patients with schizophrenia: comparison with healthy controls and effect of antipsychotics treatment. *J Psychiatr Res*. 2007;41(1-2):36-42.
 75. Quincozes-Santos A, Abib RT, Leite MC, Bobermin D, Bambini-Junior V, Gonçalves CA, et al. Effect of the atypical neuroleptic risperidone on morphology and S100B secretion in C6 astroglial lineage cells. *Mol Cell Biochem*. 2008;314(1-2):59-63.
 76. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(Suppl 4):8-13.
 77. Buchholz S, Morrow AF, Coleman PL. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanisms. *Intern Med J*. 2008;38(7):602-6.
 78. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab*. 2007;33(3):169-75.
 79. Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Harris LW, Wang L, Leweke FM, et al. Identification of a biological signature for schizophrenia in serum. *Mol Psychiatry*. 2012;17(5):494-502.
 80. Suzuki F, Kato K. Induction of adipose S-100 protein release by free fatty acids in adipocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1986;889(1):84-90.
 81. Suzuki F, Kato K, Nakajima T. Hormonal regulation of adipose S-100 protein release. *J Neurochem*. 1984;43(5):1336-41.